

【改題】
新型コロナワクチン
デルタ前とデルタ後



於 2021年9月14日 在宅医療介護職向け
守屋章成

自己紹介

1998年 医師免許取得

家庭医として各地の診療所で勤務
ワクチンに強い関心を持つ

2017年 中部空港検疫所

2020年 新型コロナ水際対応

2021年 長崎大学熱帯医学衛生学ディプロ
マコース修了

※本講演の内容は**すべて個人の見解**であり、所
属組織を代表するものではありません

※本日の講演にあたり開示すべきCOIはありません



新型コロナワクチン
今わかっていること
まだわからないこと

2021年4月18日

様
オンライン研修会

医師 守屋章成

名古屋検疫所 中部空港検疫所支所
日本プライマリ・ケア連合学会ワクチンチーム

2021年4月18日にもお招きいただきました

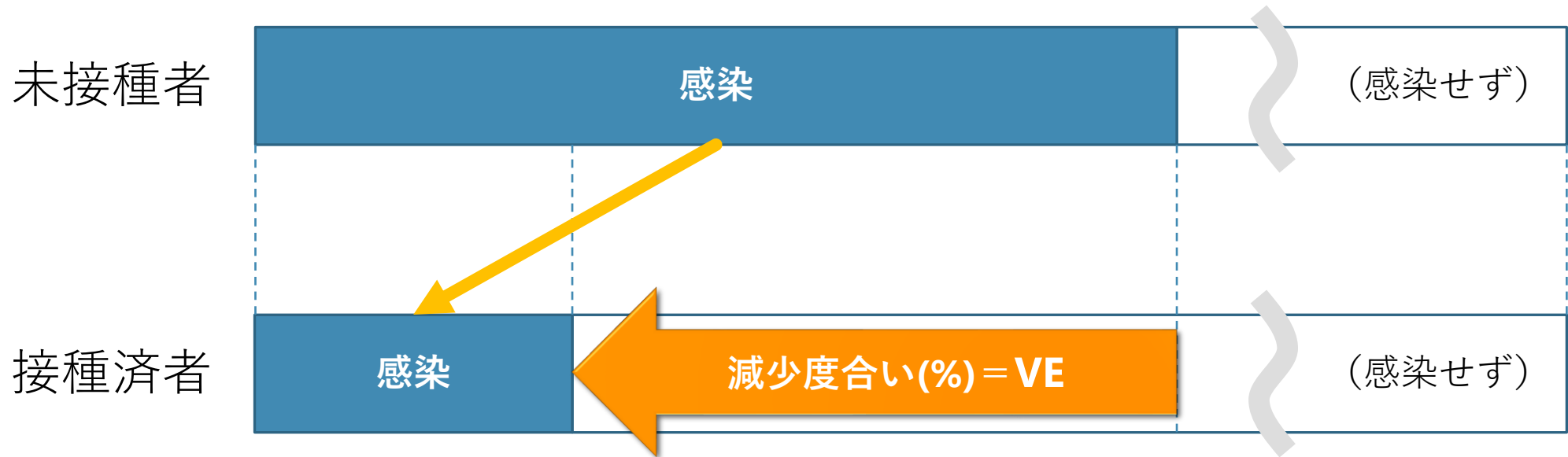
本日31回目のコロナワクチン講演

基礎知識

VEとは



基礎知識： ワクチンの効果（**VE**）とは



VE=

- **Vaccine Efficacy**（治験, RCT）
- **Vaccine Effectiveness**（その他の研究）

（要注意）
オッズ比, ハザード比,
それらを加工した数値
をVEと呼ぶ研究も

基礎知識： 重症「化」の予防とは



接種済者の重症化が
未接種者の重症化よりも少なければ、
重症「化」も予防したと言える

News

- ・人口比接種割合
 - ・アストラゼネカ
-

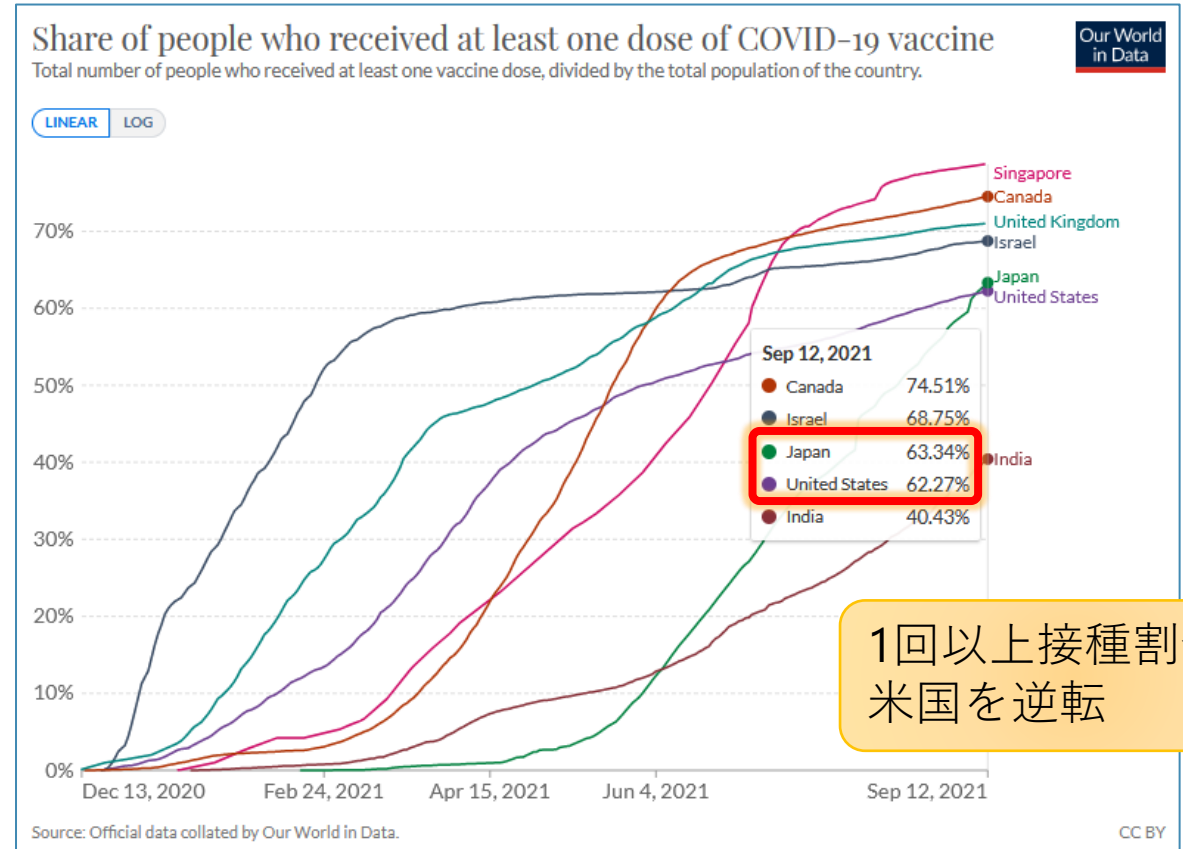


2021年9月14日時点人口比接種割合

1回以上 **63.6%** 2回完遂 **51.5%**



首相官邸サイトより



1回以上接種割合で
米国を逆転

Our World in Data より (※9月12日)

アストラゼネカ製ウイルスベクターワクチンの日本での使用開始

アストラゼネカ製は5月に承認済み、これまで未使用

- 承認当時は接種後血栓症の情報見極めで様子見

ワクチン需要増大と第5波対応で**8月下旬～使用開始**

- 令和3年8月2日付 厚生労働大臣 通知（厚生労働省発健0802第1号）
- 令和3年8月3日付 同省予防接種室 事務連絡（「アストラゼネカ社ワクチンの接種体制及び流通体制の構築について」）
- 2021年8月下旬から接種開始

デルタの登場と コロナワクチン

デルタ前までは圧倒的な「ゲームチェンジャー」だったmRNAワクチン

	未接種に比べて...	mRNA 2製剤の 予防効果VE
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減-90%

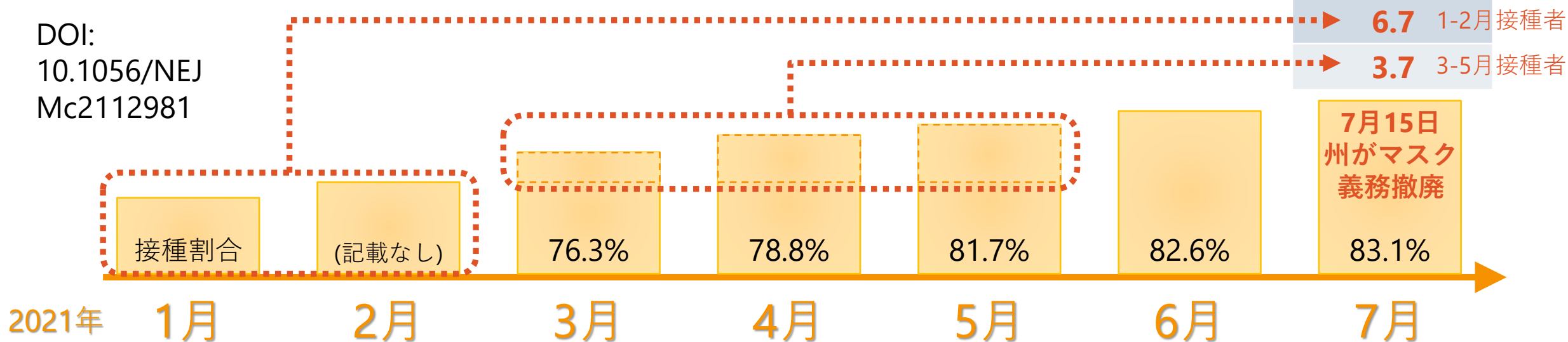
デルタの登場で雲行きが...？

	未接種に比べて...	アルファまで	対デルタ...
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	↓？
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	↓？
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	⇒？
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少	⇒？
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減-90%	↓？

デルタが優勢となった米国の報告： UC San Diego 大学病院の医療従事者

	3月	4月	5月	6月	7月
デルタ株検出	—	—	少	少	> 95%
予防効果 VE %	93.9	96.2	95.9	94.3	65.5 ↓
未接種感染/1,000人	3.4	6.8	4.6	4.9	16.7 ↑
接種済感染/1,000人	0.21	0.26	0.19	0.30	5.7 ↑

DOI:
10.1056/NEJ
Mc2112981



どうしてこうなった...

デルタ株の**感染力が激増**した

- DOI: 10.1093/jtm/taab124
- 1人の患者から新たに感染する人数「**基本再生産数**」**5-8**（空気感染する**水ぼうそう並み**）⇔ 従来株 2.5

一般的に非生ワクチンの免疫は**数ヶ月で低下**する

- ワクチン学的な常識
- ただし**デルタとコロナワクチンの関連については慎重な解釈が必要**（※後述）

制限緩和 and/or 市民の警戒低下・倦厭 → **感染機会が増えた**

- 1年半も続いて市民がうんざりするのは当然のこと

ただし**ブースター接種は慎重な検討が必要**（※後述）

本日の論点

ワクチンの既存株とデルタ株へのVEの整理

ブースター接種（追加接種＝3回目接種）は必要か？

ワクチンの副反応と有害事象の整理

若年者，妊婦，既感染者への接種の考え方

その他；事前質問に回答

【注意とお願い】

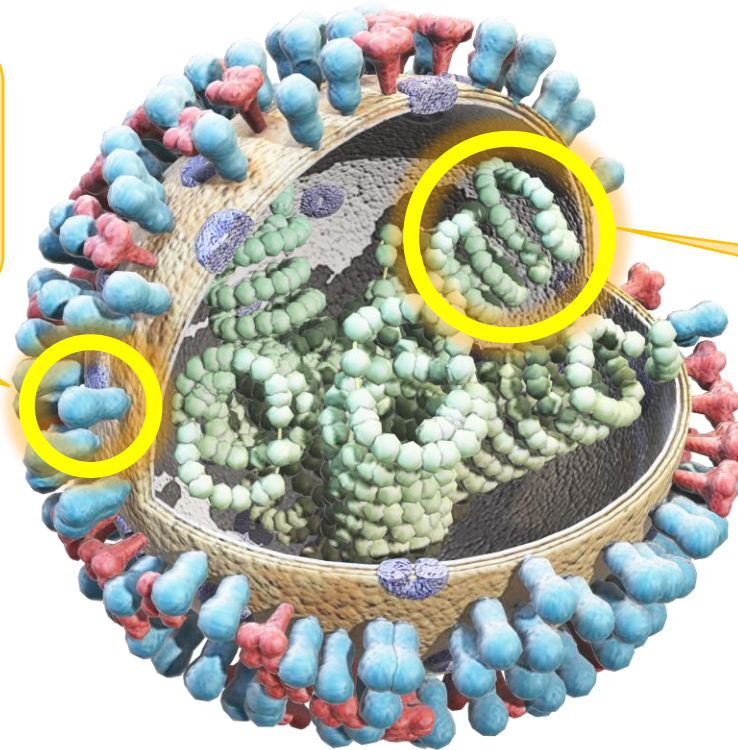
毎週のように新しい研究が積み重なるため，今日の内容の一部は確実に新たな知見に置き換わります．常に最新の医学情報に注視してください

新型コロナウイルスの 製法と製品



新型コロナウイルスのターゲットは ウイルスの**スパイク(S)蛋白**

ターゲットは**スパイク(S)蛋白**
ヒト細胞に侵入する際の**鍵**
これを封じれば感染を阻止できる



ウイルスの遺伝子には
S蛋白の設計図部分が必ずある

2021年9月現在世界で承認・使用されている新型コロナワクチンの製法

すべて非生ワクチン

製法	“原材料”	S蛋白の産生	バイアルの中身	開発企業
mRNA	S蛋白の mRNA	ヒトの 筋細胞	mRNA	<ul style="list-style-type: none"> ファイザー 米 モデルナ 米
DNA	S蛋白の DNA (プラスミド)	ヒトの 皮膚細胞 (Zydus Cadila)	プラスミドDNA	<ul style="list-style-type: none"> ザイダス-カディラ 印
ウイルスベクター	S蛋白の遺伝子を組み込んだ ヒト感染無害ウイルス	ヒトの 筋細胞	ベクターウイルス	<ul style="list-style-type: none"> アストラゼネカ 英 ガマレヤ 露 カンシノ 中 ジョンソン² 米
不活化	コロナウイルス	(既にある)	コロナウイルス断片	<ul style="list-style-type: none"> シノファーム 中 シノファーム武漢 中 シノバック 中
組み換え蛋白	S蛋白の遺伝子を組み込んだ 生物感染無害ウイルス	昆虫細胞 (Novavax) ハムスター卵巣細胞 (Medigen)	人工合成したS蛋白	<ul style="list-style-type: none"> ノババックス 米 メディジェン 台

未承認

2021年9月現在世界で承認・使用されている新型コロナワクチン一覧

製法	開発企業（国）	開発名称	投与法	承認済みの国	
mRNA	ファイザー（米）	BNT162b2	2回/3週	日, 欧米, イスラエル...>50	世界 総計で 56億回以上接種 21年9月10日現在
	モデルナ（米）	mRNA-1273	2回/4週	日, 欧米...>20	
DNA	ザイダス-カディラ（印）	ZyCoV-D	3回皮膚	インド	
ウイルスベクター	アストラゼネカ（英）	ChAdOx1	2回/3週	日, 英, 欧州...>80	
	ジョンソン ² （米）	Ad26.COV2.S	単回	米, 英, 欧州...>20	
	ガマレヤ（露）	Sputnik V	2回/3週	露, アフリカ諸国, ...>60	
	カンシノ（中）	Ad5-nCoV	単回	中, ハンガリー... 6	
不活化	シノファーム（中）	BBIBP-CorV	2回/3週	中, ハンガリー, UAE ...>30	
	シノファーム武漢（中）	WIV04/HB02	2回/3週	中, UAE. 2	
	シノバック（中）	CoronaVac	2回/2週	中, タイ, ブラジル, ...>20	
	バハラット（印）	BBV152A,B,C	2回/4週	印, ネパール, ... 12	
組換え蛋白	メディジェン（台湾）	MVC COVID	2回/?週	台湾	

新型コロナウイルスの 効果-デルタ前後



VEまとめーデルタ前

mRNA 2製剤 + アストラゼネカ

	未接種に比べて...	mRNA 2製剤	アストラゼネカ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	70%
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	(効果なし)
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	70-90%
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少	高齢者で半減
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減-90%	半減-60%
曝露後予防	濃厚接触後に接種して予防できるか	期待できず研究なし	

治験第3相での「発症」のVE

— デルタ前

製法	製薬会社（国）	開発名称	VE	原著論文のDOI
mRNA	ファイザー（米）	BNT162b2	95.0%	10.1056/NEJMoa2034577
	モデルナ（米）	mRNA-1273	94.1%	10.1056/NEJMoa2035389
DNA	ザイダス-カディラ（印）	ZyCoV-D	66.6%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)
ウイルスベクター	アストラゼネカ（英）	ChAdOx1	70.4%	10.1016/S0140-6736(20)32661-1
	ジョンソン ² （米）	Ad26.COV2.S	66.9%	10.1056/NEJMoa2101544
	ガメラヤ（露）	Sputnik V	91.6%††	10.1016/s0140-6736(21)00234-8
	カンシノ（中）	Ad5-nCoV	65.28%*	(*現在中国政府発表のみ)
不活化	シノファーム（中）	BBIBP-CorV	78.1%*	(*現在中国政府発表のみ)
	シノファーム武漢（中）	WIV04/HB02	72.8%	10.1001/jama.2021.8565
	シノバック（中）	CoronaVac	83.5%‡	10.1016/S0140-6736(21)01429-X
	バハラット（印）	BBV152A,B,C	78%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)
組換え蛋白	ノババックス（米）	NVX-CoV2373	89.7%	10.1056/NEJMoa2107659

† 2回目接種直前でのVE

‡ 18-59歳健康成人限定

現実市中での様々なVE mRNA 2製剤 – デルタ前

DOI	発表 時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	発症	入院	重症	無症	陽性 全て
10.1056/NEJMoa 2101765	2/24	イスラ エル	Historical cohort	ファイザー	一般市民 120万人	92	87	92	90	—
10.1093/cid/ciab 229	3/10	米国	Historical cohort	ファイザー モデルナ	無症状 受診者 39156人	—	—	—	80	—
10.15585/mmwr. mm7013e3	3/29	米国	Prospective cohort	ファイザー モデルナ	医療職 3950人	—	—	—	—	90
10.1016/S0140- 6736(21)00790-X	4/23	英国	Prospective cohort	ファイザー	医療職 23,324人					86
10.1016/S0140- 6736(21)00947-8	5/5	イスラ エル	Historical cohort	ファイザー	一般市民 654万人	97.0	97.2	97.5	91.5	95.3

他にも類似の研究結果が
多数出ています

mRNAワクチンは発症・無症・入院・重症のすべてに対して約90%のVE

現実市中での種々のVE アストラゼネカ – デルタ前

2 回 接 種	DOI	発表 時期	国	研究デザイン	接種回数	対象者	発症	入院	重症	無症	陽性 全て	
	10.1016/S0140-6736(21)00432-3	3月	英国	治験第3相後の追跡	2回	治験参加者 17,178人	63.1	—	—	効果なし	49.5	
1 回 接 種 (2 回 目 前)	DOI	発表 時期	国	研究デザイン	対象者		7-13 日後	14-20 日後	21-27 日後	28-34 日後	35-41 日後	42日 以降
	10.1016/S0140-6736(21)00677-2	4月	英国	Prospective cohort	一般市民 540万人	入院	68	73	81	88	97	効果なし
	DOI	発表 時期	国	研究デザイン	Samples	Outcome	22-30 日後	31-60 日後	61-90 日後	22-90 日後 総計	91-120 日後	
	10.1016/S0140-6736(21)00432-3	3月	英国	治験第3相後の追跡	治験参加者 17,178人	発症	76.7	72.8	78.3	76.0	効果なし	
						無症状陽性	効果なし	効果なし	効果なし	効果なし	効果なし	
						陽性全て	62.3	56.3	79.4	63.9	NS	

アストラゼネカワクチンの2回接種による市中でのVEは概ね50-60%程度
アストラゼネカワクチンの1回接種による市中でのVEは概ね60-70%だが、最長3ヶ月まで

日本でのアストラゼネカ接種

製剤名「バキスゼブリア筋注」

- 添付文書 https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631341FA1024_1_04/
- 厚労省事務連絡 <https://www.mhlw.go.jp/content/000815978.pdf>

製剤の取り扱い

- 1バイアル10回分
- 保存**2～8℃**；**凍結厳禁**→誤って凍結した場合は**廃棄**

対象者，用法用量

- 添付文書：18歳以上
- 事務連絡：**40歳以上の希望者** or **mRNAワクチン禁忌者**（PEGアナフィラキシー）等
- 1回0.5mL 筋肉注射 **4～12週間隔で計2回**；最大効果を得るためには**8週以上の間隔**が望ましい（添付文書）

デルタ登場後の mRNA, アストラゼネカのVE変化

DOI	研究期間	検証株	研究デザイン	ファイザー		アストラゼネカ	
10.1101/2021.05.22.21257658	2021年5月まで	デルタ	Test negative case control	陽性全て	87.9	陽性全て	59.8
10.1016/S0140-6736(21)01358-1	2021年6月まで	デルタ	Test negative case control	陽性全て	79	陽性全て	60
10.1056/NEJMoA2108891	2021年5月まで	デルタ	Test negative case control	発症	88.0	発症	67.0
DOI	研究期間	検証株	研究デザイン	mRNA α優位時期→δ優位時期		アストラゼネカ α優位時期→δ優位時期	
10.1101/2021.08.18.21262237	2021年8月まで	主にデルタ	Historical cohort ?	陽性全て	78↔80*	陽性全て	79↔67*
				Ct<30	94→84 ↓	Ct<30	86→70 ↓
				発症	97→84 ↓	発症	97→71 ↓
10.1056/NEJMc2112981	2021年7月まで	主にデルタ	Historical cohort	陽性全て	93.9-96.2→65.5 ↓	—	

*有意差なし

デルタ登場後の見かけのVE低下は 慎重な解釈が必要

日本時間本日9月14日朝発表の Krause（米国FDA副所長？）らによる論文

- DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8
- <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/pdfs/S0140673621020468.pdf>

現在の観察研究はかなりバイアスが強い

※専門的な内容です

- ※次スライドで解説

抗体価等（代理エンドポイント）の低下は鵜呑みにしない

- （※本講演では抗体価等＝代理エンドポイントによる論文は引用していません）
- 抗体価等（中和反応, IgG, ACE2結合阻止能等）が低下しても真の感染予防効果とは直結しない
- 抗体価等＝液性免疫は一般に短期間で低下するが、細胞性免疫は長期に保持される→重症化予防につながる

現在の観察研究のバイアスに要注意 (※前スライドの論文より)

※専門的な内容です

接種済み者の感染機会が未接種者より増えている可能性

- 接種済み者向けの政策変更 and/or 接種済み者個人の行動変容

電子カルテデータ等での記録欠損が増えている可能性

- 接種済みなのに記録されず、誤って未接種群に割り付けられて解析
- 未接種で感染し免疫を得たが記録されず、誤って未接種未感染群に割り付けられて解析

市民接種の早期には免疫低下者≡ワクチン効果減弱者がより多かった可能性

- より早期に接種した群のVE低下に primary vaccine failure がより多い可能性

Test negative case control デザインで collider (共通効果) バイアスの可能性

- 接種済み者は軽症感染・無症候感染でもより積極的に検査を受ける可能性
- 陽性群における曝露因子「接種済み」の割合が母集団における真実よりも大きくなる＝ワクチン効果を低く見積もる可能性

デルタ登場後に感染予防効果の低下が報告されているが慎重な解釈を

	未接種に比べて...	mRNA アルファまで	mRNA 対デルタ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	65-85% ※慎重な解釈を
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	⇒ ?
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少	⇒ ?
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減-90%	↓ ?

それでも2021年9月現在の日本での “社会的インパクト”は大

8月半ばの
3日間

ワクチン接種歴別の新規感染者数 (8/10-8/12)

期間	年齢	総数	未接種	1回接種のみ	2回接種	接種歴不明
8/10-8/12	全年齢	57,293	47,132	2,956	1,768	5,437
	65歳未満	54,714	45,641	2,792	1,099	5,182
	65歳以上	2,392	1,312	163	667	250

8月10日～12日におけるワクチン接種歴別の人口当たりの新規陽性者数（10万人対）

期間	年齢	未接種	1回接種のみ	2回接種
8/10-8/12	全年齢	67.6	22.7	4.0
	65歳未満	69.7	24.6	7.4
	65歳以上	31.1	9.8	2.3

厚生労働省 8月18日 第48回アドバイザリーボード

- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html#h2_free18
- 資料2-4 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000820150.pdf>

それでも2021年9月現在の日本での “社会的インパクト”は大

9月始めの
3日間

ワクチン接種歴別の新規感染者数 (9/1-9/3)

期間	年齢	総数	未接種	1回接種のみ	2回接種	接種歴不明
9/1-9/3	全年齢	42,125	33,360	2,841	2,568	3,356
	65歳未満	39,580	32,098	2,733	1,638	3,111
	65歳以上	2,465	1,194	104	928	239

9月1日～3日におけるワクチン接種歴別の人口当たりの新規陽性者数 (10万人対)

期間	年齢	未接種	1回接種のみ	2回接種
9/1 - 9/3	全年齢	59.9	20.5	4.5
	65歳未満	61.6	20.8	6.2
	65歳以上	33.3	15.0	3.0

厚生労働省 9月8日 第51回アドバイザリーボード

- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html#h2_free15
- 資料2-4 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000830080.pdf>

それでも2021年9月現在の日本での “社会的インパクト”は大

高齢者のワクチン接種等が進まなかった場合の推定モデル

7月と8月で、推定10万人以上の高齢者の感染を抑制した可能性がある

感染者数の実数と推定モデル

0000	7月	実数	推定モデル	推定との差
	90歳以上	408	2,783	2,375

高齢者のワクチン接種等による7月と8月の死亡抑制の推定

7月と8月で、推定8,000人以上の高齢者の死亡を抑制した可能性がある

【1月～5月の推定モデル感染者数から算出した死亡者推定数】

(参考) 直近(1ヶ月前)の致死率で算出

7月	推定 モデル	1～5月 致死率	推定 死者数	死亡者 実数(※1)	推定 との差	6月 致死率	推定 死者数	推定 との差
----	-----------	-------------	-----------	---------------	-----------	-----------	-----------	-----------

厚生労働省 9月8日 第51回アドバイザリーボード

- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html#h2_free15
- 資料2-6 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000830082.pdf>

現実市中での重症化のVE

3製剤 – デルタ前

DOI	発表時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	診断14日以内の入院	診断21日以内の死亡
10.1136/bmj.n1088	5/13	英国	Test negative case control	ファイザー 1回目14日後	陽性の 80歳以上 9,942-12,376人	ハザード比 0.57	ハザード比 0.49
				アストラゼネカ 1回目14日後	陽性の 80歳以上 9,580人	ハザード比 0.63	—

接種済で感染した人の入院・死亡リスクは
未接種で感染した人の入院・死亡リスクよりも低かった

DOI	発表時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	発熱 ≥38℃	発熱様 症状	ウイルス 検出
10.1056/NEJMoa2107058	6/30	米国	Prospective cohort	<ul style="list-style-type: none"> ファイザー モデルナ 	医療従事者等 3,975人 毎週鼻咽頭PCR での陽性者	58% 減少	6.4日 短縮	40.2% 減少 6.2日 短縮

デルタ登場後の重症化のVE

※今のところブログ記事のみ

ウェブサイト「Covid-19 Data Science」

- <https://www.covid-datascience.com/>
 - <https://www.covid-datascience.com/post/israeli-data-how-can-efficacy-vs-severe-disease-be-strong-when-60-of-hospitalized-are-vaccinated>
- **イスラエル** 2021年**8月** = **デルタ優位**時点のファイザーによる重症化のVE
- < 50歳 **91.8%**
- ≥ 50歳 **85.2%**

デルタに対しても 重症「化」予防効果は維持か？

	未接種に比べて...	mRNA アルファまで	mRNA 対デルタ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	65-85% ※慎重な解釈を
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	85-90%？ ※日本の臨床 感覚でも
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少	
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減-90%	↓？

現実市中での他者伝播のVE

3製剤－デルタ前（主にアルファ）

DOI	発表時期	国	デザイン	対象者	ワクチン	未接種同居家族の感染
10.1101/2021.03.11.21253275	3/21	英国	Historical cohort	先行接種した医療従事者と同居する未接種家族 194,362人	ファイザー アストラゼネカ	ハザード比 0.43-0.50
10.1056/NEJMc2107717	6/23	英国	Historical cohort	先行接種者と同居する未接種家族 970,128人	ファイザー	オッズ比 0.52
					アストラゼネカ	オッズ比 0.54
10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100640	8/5	オランダ	Historical cohort	先行接種者と同居する未接種家族 253,168人	ファイザー	70%減
					モデルナ	88%減
					アストラゼネカ	58%減

デルタ登場後は「接種済み者からの他者伝播が目立つ」との報道はある

守屋が確認できているのは報道のみ

- 研究，政府公式発表等では未確認
- 研究等ご存知の方がおられたら教えてください

デルタでは 他者伝播予防効果が低下する？

	未接種に比べて...	mRNA アルファまで	mRNA 対デルタ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	65-85% ※慎重な解釈を
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	85-90%？ ※日本の臨床 感覚でも
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少	
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減-90%	低下？ (不詳)

デルタ 現在のまとめ

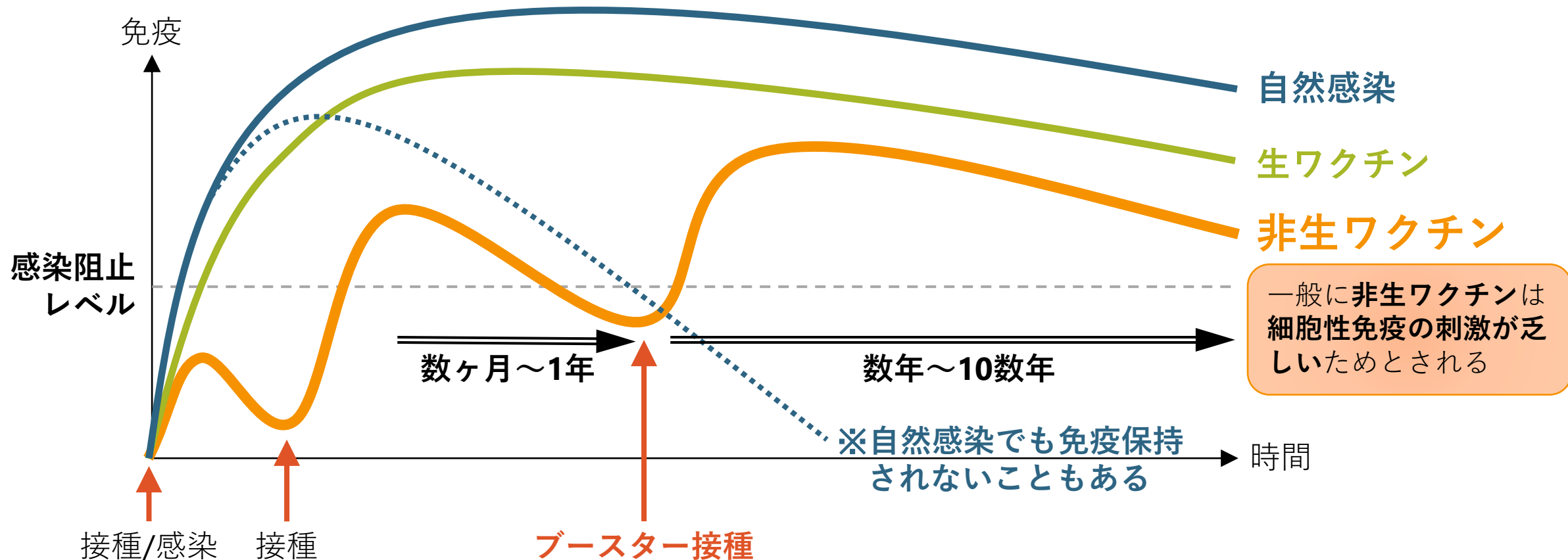
感染VEの低下は慎重な解釈を

	未接種に比べて...	mRNA アルファまで	mRNA 対デルタ
発症	症状が出るコロナを予防するか	95%	65-85% ※慎重な解釈を
無症候性感染	無症状病原体保有を予防するか	80-90%	
入院・重症	入院・重症例を予防するか	90%	85-90% ? ※日本の臨床 感覚でも
重症化	接種後の感染でも重症化を予防するか	高齢者で半減 発熱の減少	
他者への感染	未接種の人も間接的に守られるのか	半減-90%	低下？ (不詳)

ブースター接種は必要か？



一般論: 非生ワクチン免疫は早期減衰 → 常識的にはブースター接種は必要



ブースターでコロナのVEが再び改善したという研究はまだ出ていない

ブースター接種の研究は今のところ**抗体価**等による数件のみ

- 抗体価が上がろうが下がろうがあまり当てにはならない
- 本当に知りたいことは「ブースター接種によって感染や重症化が本当に減るのか」

Correlate of protection によるブースター研究は当てにしにくくなった？

- Correlates of protection はいったん確立されたようだが、**デルタの登場で再検証が必要になった？**
- DOI: 10.1038/s41591-021-01377-8

安全性の検証も当然必要

- ブースター接種で初めて出現する**有害事象**があるかもしれない

イスラエルと米国がブースター先行 イスラエルデータをブログが解析

米国は8月13日付けで合同委員会（CDC, FDA, NIH, NIAID, etc.）が声明

- <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0818-covid-19-booster-shots.html>
- 「免疫が低下することがわかってきたのでブースター接種が必要と結論した。 **2回目の8ヶ月後から開始**」
- 参考資料： <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/09-COVID-Oliver-508.pdf>

ウェブサイト「Covid-19 Data Science」

- <https://www.covid-datascience.com/>
- <https://www.covid-datascience.com/post/what-do-new-israeli-data-say-about-effect-of-vaccines-boosters-vs-death-critical-severe-disease>
- **イスラエル 2021年8-9月 = ブースター開始後**のファイザーによる**死亡のVE**
- 12-60歳 未ブースト死亡VE 88.8% vs ブースト後死亡VE 89.3% 変わらない？
- > 60歳 未ブースト死亡VE 69.0% vs **ブースト後死亡VE 92.6%** VEが改善した？

※大雑把すぎる分析なので鵜呑みにできない

ブースター接種の導入には 慎重な判断と決定が必要

日本時間**本日9月14日朝発表**の Krause（米国FDA副所長？）らによる論文 **※再掲**

- DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8
- <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/pdfs/S0140673621020468.pdf>

最近の観察研究での**感染VEの低下**の解釈では**バイアスに注意**（※先述）⇔ **重症化VEは十分高い**

ブースター接種の必要性・効果・安全性を示した**明らかなエビデンスはまだない**

- エビデンスが不十分なままブースターを急ぐと「**ワクチンの効果は悪い**」という不適切なメッセージを社会に与えるおそれがある

ブースターを実施する際は**様々な考慮を**

- 効果と安全性を検証した**確かなエビデンスに基づいて必要性を説明できること**
- 実施時点で**優勢な変異株の抗原に合わせたワクチン製造**を検討すること（季節性インフルエンザワクチンにならって）
- 有害事象を減らすために、**初期接種よりも投与量を減らせないか**検討すること

現状では、拙速なブースターよりも、**未接種の人にワクチンを供給する方が感染拡大防止の意義が大きい**

日本のブースターはどうなる？

コロナ分科会（内閣官房）が提案したと報道

- 2021年9月9日尾身会長報道発言
 - 「『いずれは考えてもらいたい』と政府に提案した」

WHOはブースター接種の**年内停止**を富裕国に呼びかけ

- 2021年9月8日テドロス・アダムス・ゲブレイエス事務局長会議発言
 - 「全世界各国が人口比**40%接種を達成できるまで**」
- こちらの文献も参照 DOI: 10.1038/s41591-021-01494-4

ブースターによる**選択圧** or **接種低迷国での流行**から**新たな変異株**が？

- 理論的なリスクはある；**理論的リスク⇔倫理⇔目先の制御のバランス**をどうとるか

副反応： 反応性症状 (reactogenicity) と アナフィラキシー



反応性症状 (reactogenicity)* とは ワクチンに対する人体の自然な反応

「反応性症状 (reactogenicity)* とは、接種のすぐ後に生じる**ワクチンに対する炎症反応**による症状」

- DOI: 10.1038/s41541-019-0132-6
- *「反応性症状」という訳語は守屋による創作です；現時点で定まった日本語訳はありません
- もちろん「副反応」の一つです

接種部位の局所症状と、全身症状の両方を含む

- **局所症状**：疼痛，発赤，腫脹，硬結，所属リンパ節腫脹など
- **全身症状**：発熱，筋肉痛，関節痛，頭痛，発疹など
- **起きて当然の症状**で，ワクチン開発段階から予測されていたこと
- **起きなくても免疫はちゃんとつきます！ご安心を！**

日本におけるreactogenicityの頻度 ファイザー vs モデルナ

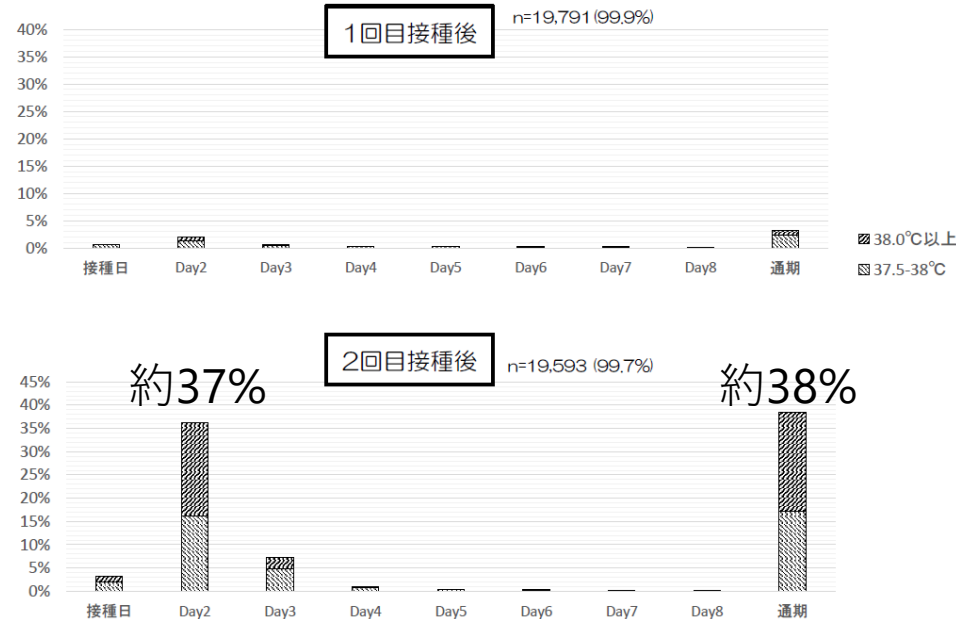
※
目盛りが異なることに注意

新型コロナワクチンの投
与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

コミナティ筋注

発熱 (37.5℃以上)

Data Cutoff Date 2021/7/2 8:00

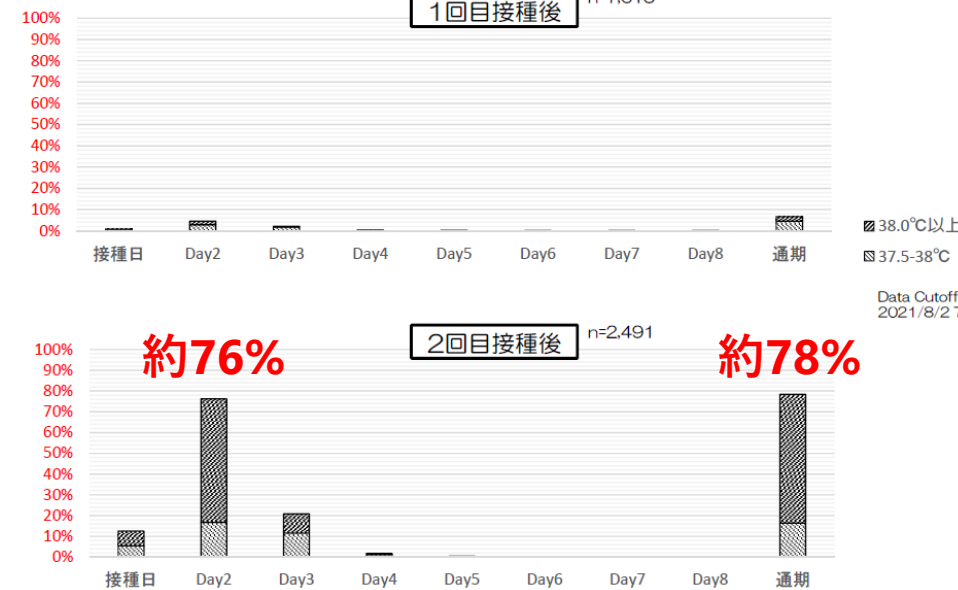


新型コロナワクチンの投
与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

発熱 (37.5℃以上)

Data Cutoff Date
2021/7/30 8:00



<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000802343.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000816287.pdf>

なぜモデルナの方がreactogenicityの頻度が高いのか？

発熱以外の諸症状もモデルナの方が高頻度

- もともと米国での治験第3相でも、モデルナの方がファイザーより高頻度

理由はわかっていない

- 参考) mRNAの1回あたり含有重量は異なる
 - ファイザー30μg ⇔ モデルナ100μg
- mRNA含有重量の違いが体内でのスパイク蛋白抗原量の違いにつながるかは不明

モデルナによる遅延過敏性皮膚反応 「モデルナ・アーム」

日本では英米よりも高頻度??

殆どがモデルナで生ずる

- ファイザーワクチンでも稀にあり

1.1-2.0%；殆どが女性；若年でより高頻度

- 1回目>2回目；2連続発症も珍しくない

境界明瞭で比較的大きな紅斑

- 接種部位の周辺～離れた部位

典型的には接種7-8日後（2-14日）

- Reactogenicity消失後

発症から3-6日（1-21日）で自然治癒

皮膚病理所見：

遅延またはT細胞性遅延過敏反応

1回目で生じても2回目接種は全く問題ない

- アナフィラキシーとは関係ない



1回目接種後



2回目接種後



DOI:10.1056/NEJMc2102131
10.1016/j.jaad.2021.03.092
10.1001/jamadermatol.2021.1214
10.1093/cid/ciab518/6291929

アナフィラキシー

DOI	ワクチン	頻度	主要なアレルゲン
10.1001/jama.2021.1967	ファイザー	100万接種あたり 4.7件	ポリエチレングリコール (PEG)
	モデルナ	100万接種あたり 2.5件	
論文文化なし	アストラゼネカ	100万接種あたり数件?	ポリソルベート80
論文文化なし	他のコロナV	不明	ー
10.1016/j.jaci.2015.07.048	不活化インフルエンザワクチン	100万接種あたり 1.3件	鶏卵由来の蛋白 (オボムコイドなど)

- **若年女性**は他の世代・性別に比べてmRNAワクチンによるアナフィラキシーが生じやすい傾向
 - **化粧品にしばしば含まれているPEG**との関連が示唆されている；未確定
 - 元々若年女性是他薬剤でもアナフィラキシーが生じやすい傾向

日本でのアナフィラキシー頻度 ファイザー vs モデルナ

	ブライトン分類1-3	アナフィラキシー様全 報告 (ブライトン1-5)	出典
ファイザー	4 (4.31) 件 /100万回接種	23.3件 /100万回接種	8月22日厚生科学審議会資料 https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830625.pdf
モデルナ	2 (1.52) 件 /100万回接種	12.1件 /100万回接種	8月22日厚生科学審議会資料 https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830626.pdf

重篤な有害事象



重大な事案の報告時には要注意 接種後有害事象・副反応・紛れ込み

接種後有害事象

- 接種後に生じた疾病等で、担当医が報告の必要があると考えて**報告されたもの全て**

副反応

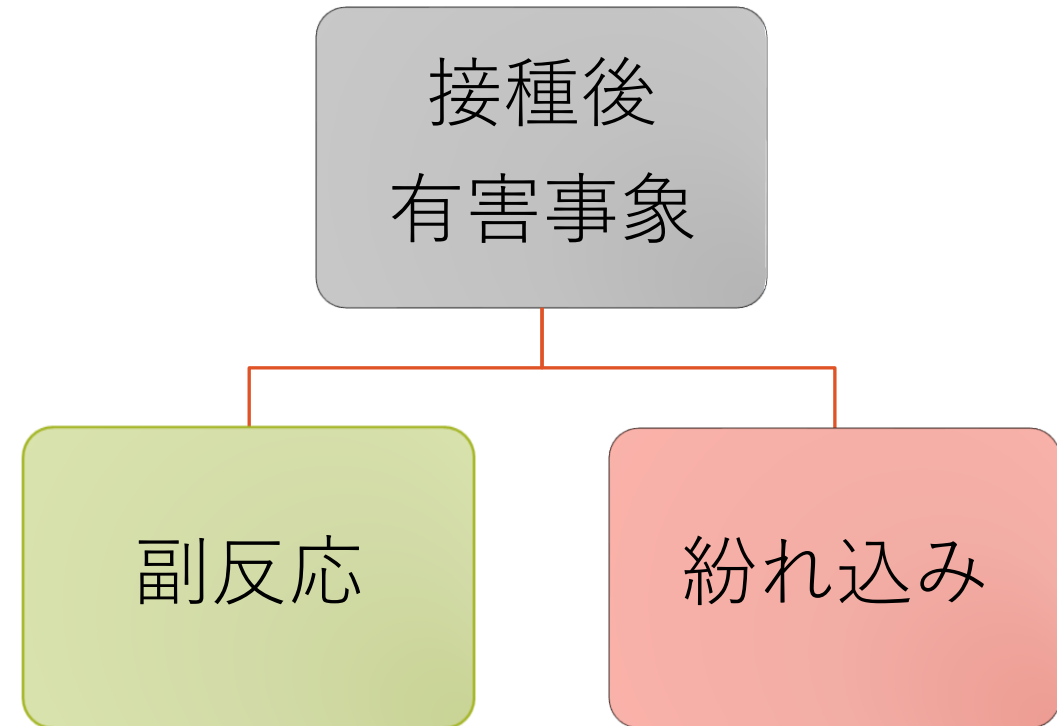
- 接種後有害事象のうち、医学的な検討の結果、**ワクチンとの因果関係がある、または否定できない**と判断されたもの

紛れ込み

- 接種後有害事象のうち、ワクチンとの因果関係がなく**偶発的に生じたもの**

何かが報告/報道されたときは要注意

- 特に**報道では「有害事象」を誤って「副反応」と表現**することがしばしば



日本における接種後死亡の報告 厚生労働省が頻繁に情報更新

ファイザー

○令和3年2月17日から令和3年8月22日までに報告された1,076事例を対象に、ワクチンと死亡との因果関係について、専門家の評価を実施（別紙1）。評価結果は以下のとおり。

因果関係評価結果（公表記号）	件数
α （ワクチンと死亡との因果関係が否定できないもの）	0件
β （ワクチンと死亡との因果関係が認められないもの）	7件
γ （情報不足等によりワクチンと死亡との因果関係が評価できないもの）	1,069件

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830623.pdf>

モデルナ

○令和3年5月22日から令和3年8月22日までに報告された17事例を対象に、ワクチンと死亡との因果関係について、専門家の評価を実施（別紙1）。評価結果は、以下のとおり。

因果関係評価結果（公表記号）	件数
α （ワクチンと死亡との因果関係が否定できないもの）	0件
β （ワクチンと死亡との因果関係が認められないもの）	1件
γ （情報不足等によりワクチンと死亡との因果関係が評価できないもの）	16件

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830624.pdf>

- ・ 亡くなられた方とご家族に心からのお悔やみを申し上げます
- ・ 詳細を知り得ない我々が因果関係を安易に推測・断定するべきではない

モデルナ異物混入ロット接種後死亡

モデルナ異物混入ロット接種後に3名が死亡

- 心よりお悔やみ申し上げます

厚生科学審議会9月10日報告

- <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830628.pdf>
- 38歳男性 2回目3日後 致死性不整脈；因果関係評価不能
- 30歳男性 2回目3日後 死因不明（剖検待ち）；因果関係評価不能
- 49歳男性 2回目翌日 死因検索中；因果関係評価不能

mRNAワクチン接種後の 思春期・若年成人での心筋炎

DOI	発表時期	報告国	解析対象	詳細	発生頻度 2回目後100万接種中		
10.15585/ mmwr.m m7027e2	7/9	米国	30歳以下+ 心筋炎の症 例定義合致 323人	<ul style="list-style-type: none"> 76%が2回目後 90.1%が男性 年齢中央値19歳 接種後中央値2日 (0-40日) <ul style="list-style-type: none"> 92%は接種後7日以内 全員が軽症，死亡例なし 		男子	女子
					12-29歳	40.6	4.2
					<ul style="list-style-type: none"> 12-17歳 18-24歳 	62.8 50.5	—
					≥30歳	2.4	1.0

mRNAワクチン接種後の 全年齢での心筋炎・心外膜炎

DOI	発表 時期	報告 国	解析対象	詳細			発生頻度	
10.1001/jama.2021.13443	8/4	米国	40病院での 接種者 2,000,287人 年齢中央値 57歳	心筋炎	80%が2回目後 75%が男性 年齢中央値36歳 接種後中央値3.5日		100万接種中10件 ※年齢/性差/回数の検討なし	
				心外膜炎	59.5%が2回目後 73%が男性 年齢中央値59歳 接種後中央値20日		100万接種中18件 ※年齢/性差/回数の検討なし	
10.1001/jama.2021.15072	9/3	米国	接種者 620万人 年齢中央値 49歳	接種後経過日数別の100万人年当たり心筋炎等超過症例数				
					0-7日後	0-21日後	8-14日後	15-21日後
				1回目後	超過なし	超過なし	超過なし	超過なし
				2回目後	11.2件	10.1件	超過なし	超過なし

mRNAワクチン接種後の 日本での心筋炎等

9月10日厚生科学審議会資料

- <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830630.pdf>
- ファイザー後 100万人接種中**1.1件**
- モデルナ後 100万人接種中**2.6件**
 - ※いずれも年齢/性差/回数検討なし

新型コロナ**感染**による心筋炎の方が圧倒的に多い

DOI	発表時期	心筋炎の頻度
10.1001/jamacardio.2021.2065	5/27	コロナに 感染 した米国の 大学運動部員 1,597人（男子60.4%）中、MRI確定心筋炎 37例=2.3% ；うち 有症9例・無症28例 ； 27例（73.0%）が男子 ※年齢分布の記載なし
10.1056/NJMoA2110475	8/25	接種群884,828人（接種42日後まで）と同数の1:1マッチコントロール群による historical cohort；年齢中央値 38歳 • 接種 後 vs 未接種未感染 リスク比 3.24 ；接種10万人当たり 2.7 件 • 感染 後 vs 未接種未感染 リスク比 18.28 ； 感染 10万人当たり 11.0 件

日本における新型コロナ感染後心筋炎関連事象

- 感染者10万人（全年齢）あたり 男性104.8人・女性60.7人

mRNAワクチン接種後の心筋炎等に関する主要国政府機関の見解

厚生労働省2021年9月10日付厚生科学審議会

- <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830630.pdf>
- 「年齢、性別別の報告頻度に係る解析結果を踏まえても、現時点においては、**接種によるベネフィットがリスクを上回る**と考えてよいか。**若年男性も含め、全体として**、ワクチンの接種体制に直ちに影響を与える程度の重大な懸念は認められないと考えてよいか。」
- ※予防接種法に基づく接種は「努力義務」のため、厚労省は「推奨」という表現は使わない

米国CDC 2021年8月13日付アナウンス

- DOI: 10.15585/mmwr.mm7032e4
- 引き続き**12歳以上のすべての人**に接種を推奨する

mRNAワクチン接種後の心筋炎等に関する主要国政府機関の見解

シンガポール保健省2021年7月5日付リリース

- <https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/expert-committee-on-covid-19-vaccination-updates-of-assessment-on-myocarditis-and-pericarditis-following-vaccination-with-mrna-covid-19-vaccines>
- 若年者を含む**すべての対象者に接種を推奨**する
- 特に思春期および若年男性は、**接種後1週間はあらゆる運動を控える**よう推奨

英国予防接種合同委員会JCVI 2021年9月3日付リリース

- <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-updated-advice-on-covid-19-vaccination-of-children-aged-12-to-15>
- 12-15歳が感染してもほぼ重症化しないため、心筋炎リスクを考慮すると**接種の利益は害をわずかに上回るのみ**
- 利益と害の差は、**現時点で12-15歳全員一律に接種を推奨するには小さすぎる**
- ただしJCVIは**広く社会全体や教育への影響を考慮する立場**にない

12-15歳（日本の中学生）に どのように接種を推奨する？

日本の厚労省の見解は説明する

- 厚労省は特に12-15歳に限定した見解は出しておらず，対象者全員で利益が害を上回るという立場

必要に応じて米国や英国，シンガポールの見解を紹介する

- 英国JCVIは自らの立場役割を限定した上で「一律推奨を出すには弱い」という見解

個々人に応じた丁寧な説明を

- 守屋個人の見解としては12-15歳にも推奨
- 感染した本人の害は殆どないが，学校経由感染から**家庭に持ち込むリスクを減らす利益**はあるはず
- 100万分の40（男子）/4（女子）の**心筋炎リスクと1週間運動回避の説明は丁寧に**

ワクチン誘発性血栓性血小板減少症

Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)

DOI	ワクチン	臨床所見	発症 (死亡)	年齢性別	発症時期
10.1056/NEJ Moa2104840	アストラ ゼネカ	殆どが ・ 脳静脈洞血栓症 + 血小板減少症 ・ 血小板 1万-12万 ・ 血小板第4因子ヘパ リン複合体抗体陽性	11人 (5人)	22-49 歳 11人中9人女性	1回目後 5-16日
10.1056/NEJ Moa2104882			5 人 (2人)	32-54 歳 5人中4人女性	1回目後 7-10日
10.1056/NEJ Moa2105385			23人 (7人)	21-77 歳 23人中14人女性	1回目後 6-24日
10.1056/NEJ Moa2109908			220人 (22%)	18-79歳(中央値48歳) 性差なし	1回目後 5-48日(14)
10.1001/jam a.2021.7517	ジョンソ ン ²		12人 (3人)	18歳以上60歳未満 12人全員女性	単回接種後 6-15日

- ・ 詳細な原因や病態生理は未解明；ウイルスベクターV内の蛋白質？ベクターウイルス自体？

脳静脈洞血栓症等の一般人口，47 クチン接種後， コロナ感染での頻度

DOI	対象	一般人口1年あたりの血栓症の頻度（95%信頼区間）		
10.1056/NEJ Me2106315	コロナ前の一般人口	脳静脈洞血栓症	2.2 ~ 15.7	/100万人
DOI	ワクチン	接種後28日以内の血栓症の頻度（95%信頼区間）		
10.1111/JTH .15493	ファイザー	脳静脈洞血栓症	1.92 (1.71- 2.12)	/100万接種
	モデルナ		5.63 (4.74- 6.64)	/100万接種
	アストラゼネカ		21.60 (20.16- 23.11)	/100万接種
	ジョンソン&ジョンソン		11.48 (9.57- 13.67)	/100万接種
DOI	対象	感染判明2週以内の血栓症の頻度（95%信頼区間）		
10.1016/j.ec linm.2021.1 01061	新型コロナ感染者	脳静脈洞血栓症	42.8 (28.5- 64.2)	/100万感染
		門脈血栓症	392.3 (342.8- 448.9)	/100万感染

これまでのところ
mRNAワクチンとの関
連は疑われていない

日本でのアストラゼネカ接種：再掲

製剤名「バキスゼブリア筋注」

- 添付文書 https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631341FA1024_1_04/
- 厚労省事務連絡 <https://www.mhlw.go.jp/content/000815978.pdf>

製剤の取り扱い

- 1バイアル10回分
- 保存**2～8℃**；凍結**厳禁**→誤って凍結した場合は**廃棄**

用法用量

- 18歳以上（添付文書）
- **40歳以上の希望者** or **mRNAワクチン禁忌者**（PEGアナフィラキシー）等（事務連絡）
- 1回0.5mL 筋肉注射 **4～12週間隔**で**計2回**；最大効果を得るためには**8週以上の間隔**が望ましい

副反応/有害事象まとめ

	アナフィラキシー	モデルナ・アーム	VITT	心筋炎等
mRNA -ファイザー	<ul style="list-style-type: none"> • 4.7/100万接種 • 女性 > 90% 	<ul style="list-style-type: none"> • モデルナの10分の1以下 	—	<ul style="list-style-type: none"> • 12-29歳男性で40/100万接種 • 男性≫女性 • 大半が2回目後3日以内 • 軽症 • 接種後1週間の運動制限を
mRNA -モデルナ	<ul style="list-style-type: none"> • 2.5/100万接種 • 女性 > 90% 	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2% • 女性≫男性 • 1回目 > 2回目 		
ウイルスベクター -アストラゼネカ -ジョンソン ²	<ul style="list-style-type: none"> • 数?/100万接種 • 男女比不詳 	—	<ul style="list-style-type: none"> • 11-22/100万接種 • 20-50代 • 女性 > 男性? • 致死率20-30% 	—

若年者
妊婦
既感染者



若年者

人口集団	DOI	概要
小児 \geq 12歳	10.1056/NEJMoa2107456	12歳以上小児で中和抗体上昇は成人以上であり，実薬群で発症者はゼロだった（VE 100%）；重篤有害事象は増えなかった

詳細は先述のとおり

妊婦（+授乳婦）

人口集団	DOI	概要
妊婦 授乳婦	10.1056/NEJMoa2104983	妊婦への mRNA ワクチン接種後の 妊娠合併症 および 胎児異常 の頻度は、 コロナ流行前 の頻度に比べて変わらなかった
	10.1001/jama.2021.5782	授乳婦への ファイザー ワクチン接種後の 乳汁中のSARS-CoV-2抗体 は 有意に上昇 し、授乳婦・授乳児共に 重篤な有害事象 はなかった
	10.1001/jama.2021.7563	妊婦および授乳婦への mRNA ワクチン接種後の 臍帯血 および 乳汁中のSARS-CoV-2抗体 は 有意に上昇 した
	10.1056/NEJMc2113891	妊娠前～妊娠20週 の間に1回以上 mRNA ワクチンを接種した妊婦の 妊娠6-20週 の間の 自然流産リスク は コロナ前の疫学と同等 だった

日本産科婦人科学会 8月14日付声明（第2報）

- http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210814_COVID19_02.pdf
- 妊婦さんは**時期を問わず**ワクチンを接種することをお勧めします。
- **妊婦の夫またはパートナー**の方は、ワクチンを接種することをお願いします。

既感染者

人口集団	DOI	概要
既感染者	10.1016/S0140-6736(21)00675-9	コロナ既感染者の 再感染リスク は未感染者の初感染リスクよりも 84%低下 （※⇔未感染者のmRNAワクチンによるリスク減少は約95%） → コロナ既感染者はmRNAワクチン接種済者よりも感染リスクが高い
	10.15585/mmwr.mm7032e1	未接種のコロナ既感染者の再感染リスクは、2回接種済みの既感染者の再感染リスクに比べて、オッズ比2.34
	10.1016/j.eclinm.2021.100914	コロナ既感染者に ファイザーワクチン を接種した場合の反応性症状は未感染に比べて、 1回目は有意に多く、2回目は有意に少なかった
	10.1056/NEJMc2101667	コロナ既感染者は ファイザーワクチン を 1回接種 ただけで、 未感染者が2回接種した場合と同程度の抗体上昇 があった

- **既感染者も積極的に2回接種を**
- 隔離期間が過ぎて急性期症状が消失したらいつでも接種可だが、「**解熱数日後に器質化肺炎として症状再燃**」に要注意；「感染判明から1ヶ月空ける」もひとつの目安
- **抗体カクテル療法（ロナプリーブ）** その他**グロブリン**投与からは**必ず3ヶ月空ける！**

ワクチンによる制御 と制限緩和？



コロナワクチンの文脈は デルタ登場によって大きく変わった

ワクチンだけでは終息が困難に

- ワクチンだけの終息には全世界市民の90%超がmRNAを接種する必要？→非現実的

それでも接種人口が増えれば感染者数は減り、医療負荷も減る

- ワクチンが重症化・死亡は引き続き抑制しているらしいことは希望
- しかし「接種した人だけが守られる」状況に

感染持続リスクを背負いつつの制限緩和への転換？

- 当初から「感染抑止と経済活動との両立」は日本の政策の根幹ではあるが...
- 市民の限界を考慮すると、**リスクを背負っての制限緩和**に動かざるを得ない？

文脈を大きく変える変異株が今後も登場しうることがデルタで証明

制限緩和は出口戦略/社会経済的に避けて通れない

1年半繰り返してきた制限は**特定業種に集中ダメージ**

- 限界を超えた方々も

リスクを背負っての制限緩和にいつか踏み出す日が

- 制限緩和は“コロナフリー”を意味しない
- 医療が逼迫しない程度に**感染者/重症者/死亡者が続くリスクを呑み込んでの制限緩和**
- そのリスクが現実化するのかもしれない

コロナ分科会もついに制限緩和に言及

- 令和3年9月9日開催の分科会資料には概要のみ
- <https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/taisakusuisin/taisyo/dai16/gijishidai.pdf>
- PDF 173枚目「参考資料10」参照

事前質問



Q. 日本でのコロナワクチン開発？

コロナワクチン開発の進捗状況（国内開発）＜主なもの＞					
	基本情報	取り組み状況	目標 <small>（時期は開発者から聞き取り）</small>	生産体制の見通し	研究費
①塩野義製薬 感染研/UMNファーマ ※組換えタンパクワクチン	ウイルスのタンパク質（抗原）を遺伝子組換え技術で作成し人に投与	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2020年12月） アジュバントを変更した製剤による第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2021年8月）	第Ⅲ相試験を2021年内に開始の意向。	2021年末までに3000万人分の生産体制構築を目標 生産体制等緊急整備事業で223億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> AMED（R1年度）100百万円 感染研 AMED（R2年度一次公募）1,309百万円 塩野義 AMED（R2年度二次公募）
②第一三共 東大医科研 ※mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質（抗原）が合成される	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2021年3月）	第Ⅲ相試験を2021年内に開始の意向。	生産体制等緊急整備事業で60.3億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> AMED（R1年度）150百万円 東大医科研 AMED（R2年度二次公募）
③アンジェス 阪大/タカラバイオ ※DNAワクチン	ウイルスのDNAを人に投与 人体の中で、DNAからmRNAを介して、ウイルスのタンパク質（抗原）が合成される	<ul style="list-style-type: none"> 第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2020年6月、9月） 第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始（2020年12月） 高用量製剤での臨床試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験相当）を開始（2021年8月） 		タカラバイオ・AGC・カネカ等が生産予定 生産体制等緊急整備事業で93.8億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> 厚労科研（R1年度）10百万円 大阪大 AMED（R2年度一次公募）2,000百万円 アンジェス AMED（R2年度二次公募）
④KMバイオロジクス 東大医科研/感染研/基盤研 ※不活化ワクチン	不活化したウイルスを人に投与（従来型のワクチン）	第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始（2021年3月）	第Ⅲ相試験を2021年内に開始の意向。	生産体制等緊急整備事業で60.9億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> AMED（R2年度一次公募）1,061百万円 KMバイオロジクス AMED（R2年度二次公募）
⑤VLP セラピューティクス ※mRNAワクチン	ウイルスのmRNAを人に投与 人体の中でウイルスのタンパク質（抗原）が合成される	第Ⅰ相試験を開始予定（2021年10月）	第Ⅱ/Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向。	生産体制等緊急整備事業で143.4億円を補助	<ul style="list-style-type: none"> AMED（R2年度二次公募）

※生産体制等緊急整備事業で採択された企業を掲載

Q. Mixing (heterologous) vaccination 異種（交差）接種は？

代理エンドポイントによる小規模研究は10編以上

- 代理エンドポイント：中和反応，ACE2結合阻止反応，S蛋白特異的IgG，同IgA，etc...
- 被験者：数10～数100人
- いずれもmRNAのみ・アストラゼネカのものに比べて，アストラ→mRNAの各代理エンドポイントが非劣性または上昇
- Reactogenicityは若干増加
- 真のエンドポイント（実際の感染阻止）による研究は現時点で発表されていない

日本で導入する意義はあるか？

- 元々アストラゼネカによるVITTリスクを回避するために提唱された；大半の研究が①アストラ→②mRNAの順序
- mRNA中心で接種してきた日本にとってわざわざ異種接種する意義は？
- ブースター（3回目）としての異種接種はまだ発表がない
 - 日本でブースターする際にmRNA供給が不足するなら組み換え蛋白でブーストするという異種接種は選択肢かもしれない

まとめ



まとめ

mRNAワクチンの高い予防効果はデルタ登場と免疫自然減衰により低下傾向

それでも **感染者総数**や**重症化**は高率に抑制

アストラゼネカワクチンの知識も

Reactogenicity, アナフィラキシー, mRNA-心筋炎, アストラゼネカ-VITTの知識も

若年者, 妊婦, 既感染者にも積極的に接種を

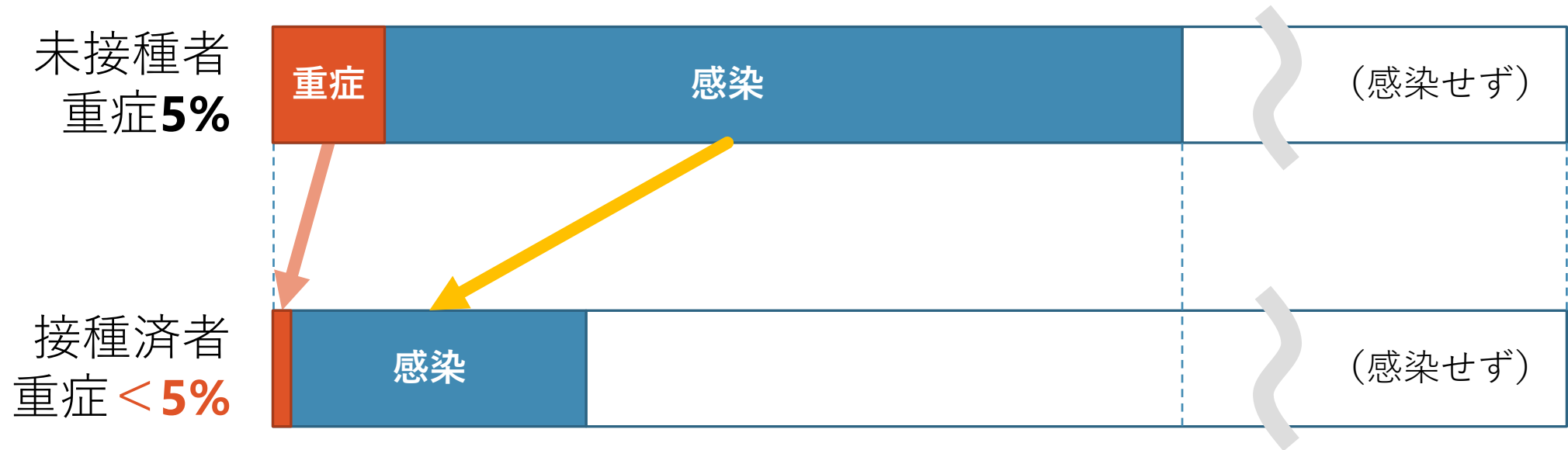
日本でのブースター（3回目）接種の是非はまだ不透明

各個人は最大限の感染対策を継続しつつ, 制限緩和の行く末を慎重に見守る

予備スライド



基礎知識： 重症「化」の予防とは



接種済者の重症化が
未接種者の重症化よりも少なければ、
重症「化」も予防したと言える

変異株ごとの研究一覧 アルファ, ベータ, ガンマ

WHO新名称	Pango 系統名称	いわゆる...	DOI	研究デザイン	ファイザー	モデルナ	アストラゼネカ
アルファ	B.1.1.7	英国株	10.1056/NEJMc2104974	Test negative case control	陽性全て: 89.5 重症: 100	—	—
			10.1101/2021.05.22.21257658	Test negative case control	陽性全て: 93.4	—	陽性全て: 66.1
			10.1056/NEJMoA2108891	Test negative case control	発症: 93.7	—	発症: 74.5
ベータ	B.1.351	南ア株	10.1056/NEJMoA2102214	RCT	—	—	効果なし
			10.1056/NEJMc2104974	Test negative case control	陽性全て: 75.0 重症: 100	—	—
ガンマ	P.1	ブラジル株	(VEを検証した研究は見つからず)	—	—	—	—

イスラエルの成人接種割合と未接種小児感染の変化ーデルタ前

イスラエルでの**ファイザー**ワクチン大規模接種後データ

- DOI: 10.1038/s41591-021-01407-5
- 2020年12月-2021年1月の接種進行度合いと、流行がピークだった同1-2月の未接種者感染を比較

成人（16-50歳）の**接種進行が速い**ほど、**未接種小児（<16歳）の感染は速く減少した**

- 住民感染割合が10%未満の（＝自然免疫が低い）177町村のデータを解析
- 接種開始早期の3週間(a)とその次の3週間(b)それぞれでの成人接種割合から「**地域ごとの接種進行度**」を算出
- 集団免疫が期待できる時期を考慮して28日ずつズラした時期（aの28日後とbの28日後）それぞれでの未接種小児の感染割合から「**地域ごとの未接種小児感染率の変化**」を算出
- 結果：「**接種進行度が速い**地域ほど、**未接種小児の感染率は速く低下した**」

地域内の**接種割合が高くなる**ほど**未接種者が感染しにくくなる**＝**集団免疫**



曝露後接種と曝露後受動免疫 — デルタ前 ※デルタのデータなし

コロナワクチンの曝露後接種による予防は期待できない

- 潜伏期間平均5日（濃厚接触判明からは実質2-3日；デルタはもっと短い） vs ワクチン効果発現14日
- 期待できないためか曝露後接種の研究自体見かけない

SARS-CoV-2モノクローナル抗体製剤の曝露後投与（曝露後受動免疫）はRCTあり

DOI	デザイン	製剤	対象	相対リスク減少
10.1001/jama.2021.8828	RCT	bamlanivimab 点滴静注	発端患者の発症or診断 後7日以内の濃厚接触者	• 全ての陽性44%
10.1056/NEJMoa2109682	RCT	casirivimab + imdevimab (REGEN-COV) 皮下注	発端患者の診断96時間 以内の同居家族	• 発症81.4% • 全ての陽性66.4%

日本では「抗体カクテル療法」として軽症者治療目的に承認済み（ロナプリーブ®）



mRNAワクチン接種後の 思春期・若年成人での心筋炎等

DOI	発表時期	報告国	病態	年齢性別	発症時期	病原体検査*	経過
10.1016/j.vaccine.2021.05.087	5/28	イスラエル	ファイザー後 心筋炎6例 (MRI診断)	16-45歳 中央値22 全例男子	5例: 2回目 3日以内 1例: 1回目 16日後	全例病原体検 出なし	全例軽症 対症療法で 軽快退院
10.1542/peds.2021-052478	6/1	米国	ファイザー後 心筋炎6例 心筋心膜炎1例 (MRI診断)	14-19歳 全例男子	全例: 2回目 4日以内	5例は病原体 検出なし 1例は病原体 検査記録なし	全例軽症 対症療法で 軽快退院
10.1001/jamacardio.2021.2833	6/29	米国 軍人†	両mRNA後 心筋炎23例	20-51歳 中央値25 全例男子	20例: 2回目 4日以内 3例: 1回目	13例で病原体 検出なし 10例検査せず	全例軽症 対症療法で 軽快

†各10万接種中...全接種**0.82**，2回目**1.88**，軍人2回目**3.49**，男性軍人2回目**4.36**；平時期待値**0-52/10万人**

*新型コロナ，アデノ，エンテロ，コクサッキー，パルボB-19，インフルエンザ，パラインフルエンザ，ヒトメタニューモ，RSV，Epstein-Barr，サイトメガロ，B型肝炎，マイコプラズマ，クラミジア，百日咳，等

mRNAワクチン接種後の带状疱疹

コロナワクチン接種後の带状疱疹を診察する医師が徐々に増えている

- 海外でも症例報告は徐々に増えている

仮に因果関係があるとしても、**接種利益は上回るはず**

DOI	発表 時期	带状疱疹
10.1056/N EJMoa211 0475	8/25	接種群884,828人（接種42日後まで）と同数の1:1マッチコントロール群による historical cohort；年齢中央値 38歳 <ul style="list-style-type: none">• 接種後 vs 未接種未感染 リスク比 1.43；接種10万人当たり15.85件• 感染後 vs 未接種未感染 リスク比 有意差なし



mRNAワクチンによるその他の重篤な有害事象の可能性は？

免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）およびベル麻痺の関連が示唆されたが、現時点では否定的

- **ITP** - DOI: 10.1002/ajh.26132; **ベル麻痺** - DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2219

mRNAワクチンは少なく見積もっても**10億回**接種済み

10億回接種時点で、稀な有害事象が今後初めて報告される可能性は？

- 「1,000万分の1の極めて稀な有害事象が、10億回接種中に1件も出ない確率」
$$= \left(1 - \frac{1}{10 \text{ million}}\right)^{1 \text{ billion}} = 3.72 \times 10^{-44} \dots \text{ほぼゼロ} \rightarrow \text{1,000万分の1でも今頃報告されているはず}$$
- mRNAワクチン接種**全体での重篤有害事象**はおそらく今後も発見・報告される可能性は低い
- ただし、**特定の人口集団での重篤有害事象**は今後発見・報告される可能性が残されている

安全性および効果の検証がまだ十分ではない人口集団

人口集団	DOI	概要
免疫抑制状態	10.1053/j.ajkd.2021.05.004	腎または膵移植後で2回接種済み後の感染頻度は、健康者の2回接種済み後の感染頻度に比べて概ね10倍程度高く、接種後の感染により重症化し死亡した症例もあった
	10.1001/jama.2021.7489	固形臓器移植後の患者に2回接種しても、概ね半数は十分な抗体上昇が得られなかった
担癌状態	10.1016/S1470-2045(21)00155-8	免疫チェックポイント阻害剤投与中の患者へのファイザーワクチン接種で重篤な有害事象は増えなかった
	10.1016/j.annonc.2021.04.019	固形悪性腫瘍治療中の患者へのファイザーワクチン接種後の抗体上昇は、健康成人に比して有意に低下した

免疫抑制状態には様々な原因や薬剤の関与があり、悪性腫瘍にも様々な疾患と治療法の組み合わせがあるため、特定の疾患・特定の治療における効果と安全性は未確立のものが殆ど

若年者および家族等への説明例

10代-20代の若者がファイザーかモデルナを接種すると、ものすごく稀ですが、心臓の筋肉に炎症が出る場合があります

若い男子100万人に接種するとそのうち40人、若い女子100万人に接種するとそのうち4人という、大変珍しいことです

打ってから3-4日以内に起きやすく、特に2回目の後が要注意です

心臓の負担を避けるために、打ってから1週間は激しい運動を避けてください；運動以外の日常生活には制限は不要です

胸が痛い、動悸が続く、息切れするなどの症状が出たら、必ず病院で診てもらってください

万が一なってしまっても、これまで報告された方々はすべて自然に治っています

若者が新型コロナに感染すると2%以上、つまり100万人中20,000人以上が同じ心筋炎になるので、打つ方がずっと安全です

妊婦への説明例

妊婦さんはコロナに感染すると重症化しやすいことがわかっています

妊娠中に接種してもお腹の赤ちゃんや妊娠経過がワクチンのせいで悪くなることはありません

ただし、妊娠では数%の確率で、流産・早産・妊娠合併症・赤ちゃんの生まれつきの病気などが自然に起きます

ワクチン接種後に残念なことが自然に起きた場合に、『ワクチンのせいだ』と心の中で決めつけないようにしてください

あなただけでなく、パパになる男性や、ご実家、産婦人科の先生にも同じように理解してもらうのが望ましいですね

皆さんによく相談され、皆さんが十分に納得してから接種するよう努めてください

もちろん、あなた以外の皆さん全員にも接種を受けてもらいましょう

【注意】 接種後のIgG抗体検査は無駄...

市販のIgG抗体キットの精度の問題

IgG値がワクチンによる上昇かその他の理由による上昇か区別できない

- 接種前のIgG値を測定していない

IgG値が感染防御を反映している保証がない

仮にIgG値が低かったとして、次の一手がない

VEを免疫学的指標で代替測定できないのか？ → **Correlates of protection**

VEはあくまでも**実際の感染者数減**を測定

- 臨床研究に莫大なコスト
- 流行が終息すると測定不可能に

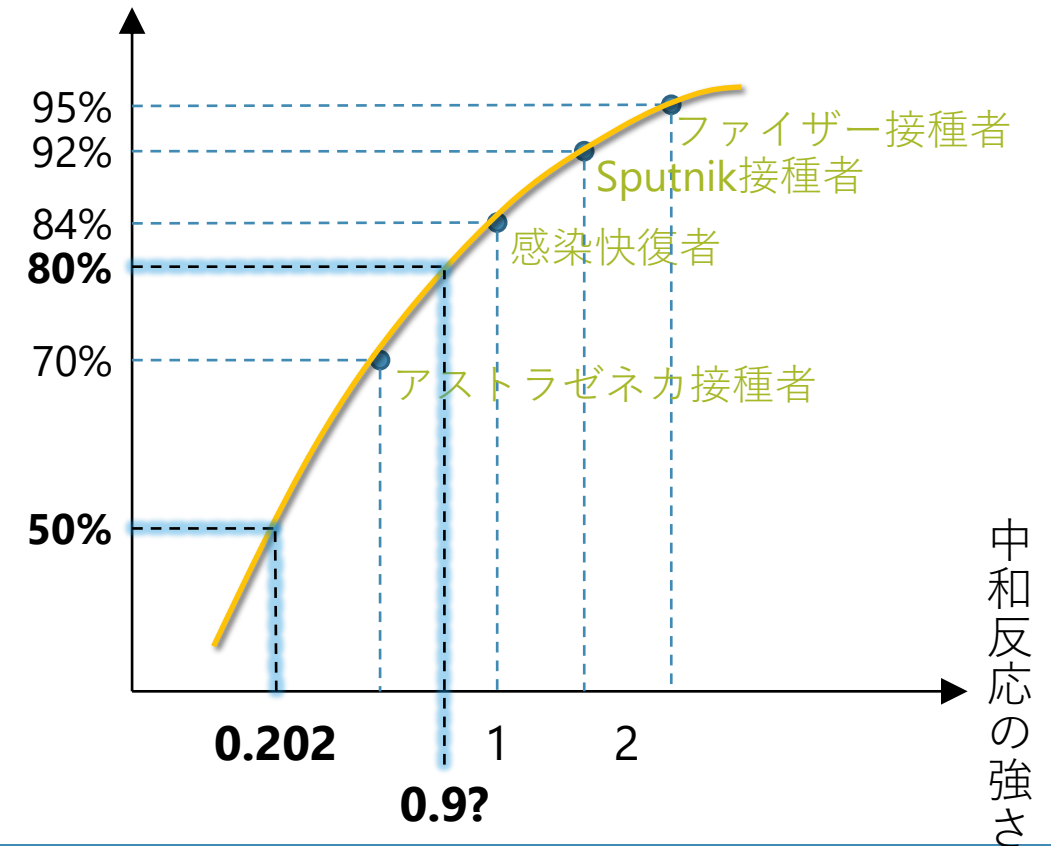
流行終息前に**VEと連動する免疫学的指標**
(抗体価等) を確立する必要あり

- **Correlates of protection**

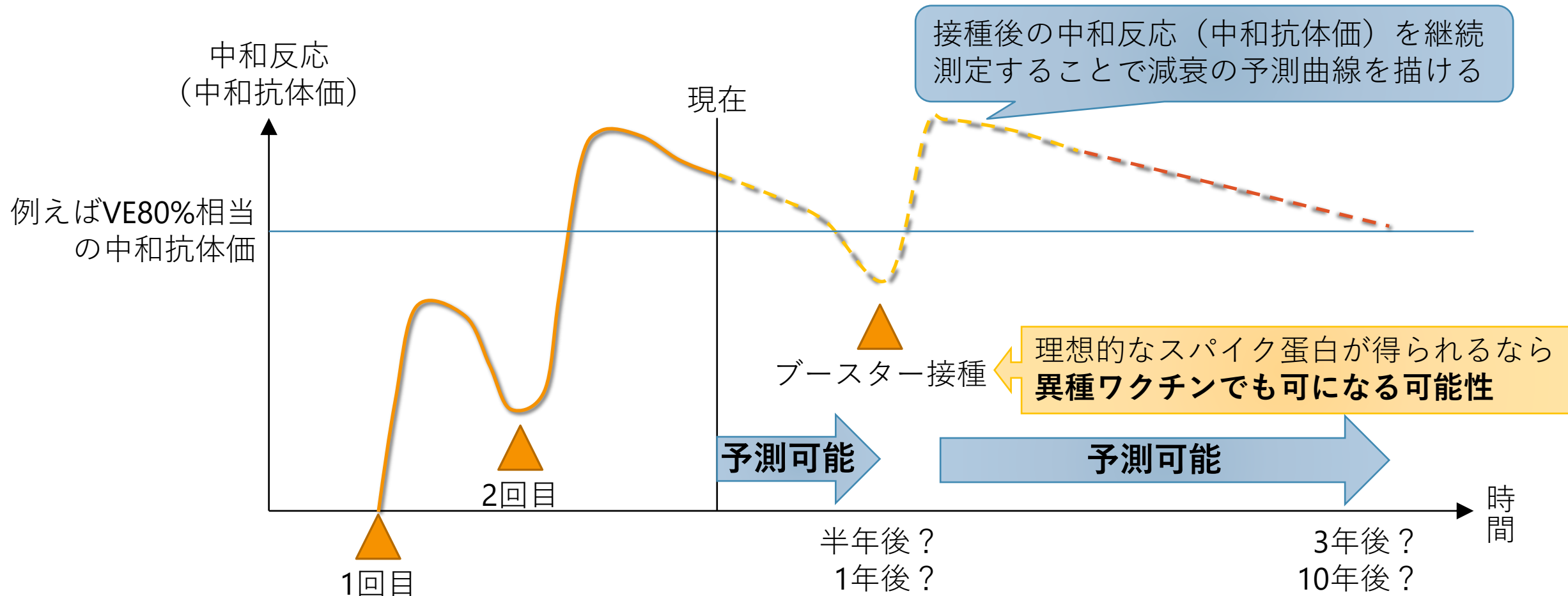
ようやく新型コロナでも確立 (5月17日)

- DOI: 10.1038/s41591-021-01377-8
- **感染快復者の感染阻止** (いわばVE) は**84%**
 - DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00675-9
- **感染快復者血清の中和反応を基準 (1)** とした場合,
50%感染阻止が得られるのは**中和反応0.202**

感染阻止率 = VE



VEを中和反応(中和抗体価)で代替測定可→ブースター時期/持続の推定



Q. 今冬のインフルエンザは？

昨冬が劇的に減少＝自然免疫の喪失＝今冬は危険

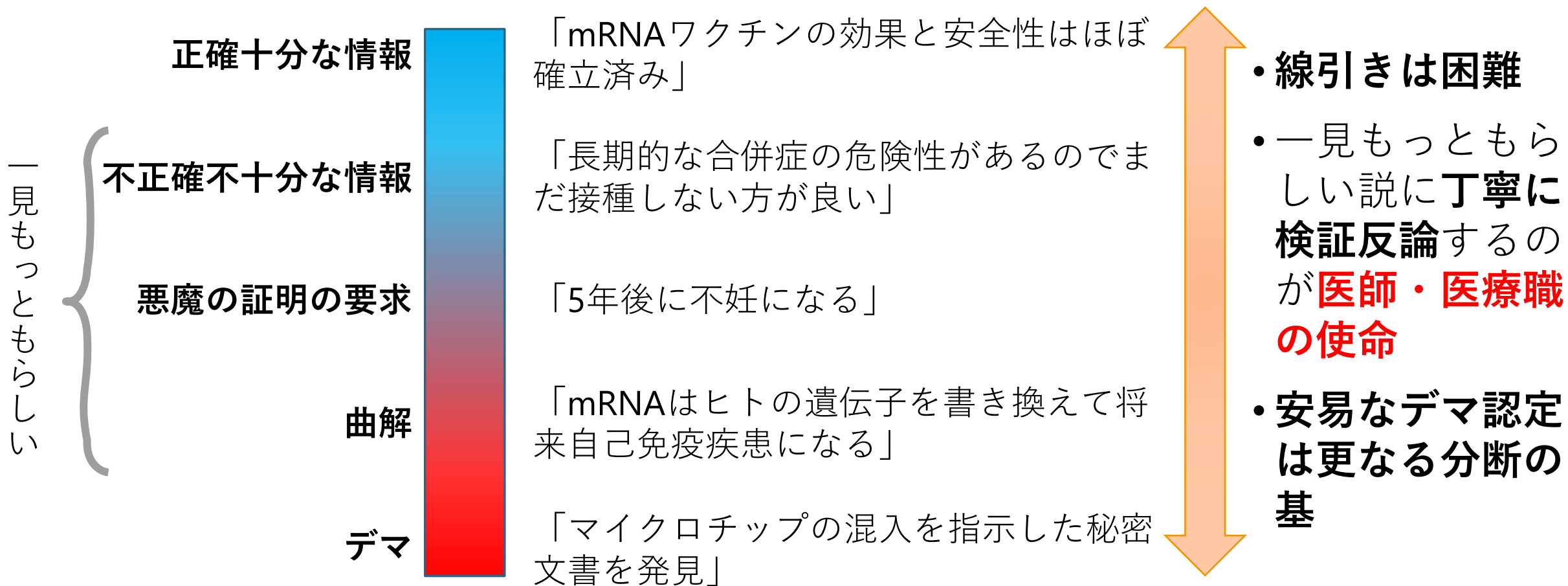
- ・昨冬よりはきっと状況は悪いと予想

今秋も積極的にインフルエンザワクチン接種を

- ・コロナワクチンとの接種間隔規制の撤廃が必要
- ・コロナワクチンとの接種間隔は「念のため」以上の根拠はない




誤情報の検証

誤情報の分類 (※守屋の個人的解釈)



誤情報に関わる人々 (※守屋の個人的解釈)

過去の辛い個人的な医療体験から全般的な医療不害に陥ってワクチン忌避を唱える方も

	行動	意図・背景	対策
悪意ある 創作者 	<ul style="list-style-type: none"> 誤情報を意図的に創作, 拡散 	<ul style="list-style-type: none"> 国家レベルの情報攪乱⁺ 自己の経済的利益 (商品・書籍・動画収入) 歪んだ承認欲求 	<ul style="list-style-type: none"> 国家情報攪乱を除き, ごく一握り 創作者の行動変容は不可能
正義の 拡散者 	<ul style="list-style-type: none"> 誤情報を信じ込み積極的に拡散 SNS囲い込み 	<ul style="list-style-type: none"> 強い正義感 and/or 同調圧力 「秘密」に触れる高揚感 科学的思考/トレーニングの不足・欠如 	<ul style="list-style-type: none"> 直接アプローチは困難 (SNSブロック/炎上) カウンターとして正情報を積極発信 学生からの継続教育
不安懷疑の 受領者 	<ul style="list-style-type: none"> 誤情報に半信半疑→周囲に相談 (= 間接的な拡散) 	<ul style="list-style-type: none"> 副反応/有害事象への漠然とした不安 正情報へのアクセスの不足・欠如 	<ul style="list-style-type: none"> 正情報および不安解消情報を積極発信 身近な医療職として適切に個別対応

長期的な安全性の懸念？

ワクチンによる副反応は**理論的に接種後4-6週まで**

- ワクチンによる免疫応答の持続は最長で4-6週間；副反応もその期間にしか理論上あり得ない
- ワクチンとして投与された物質の生体内寿命は**数分～数日～数週**
- 長期的副反応を生じるためには、投与物質に細胞遺伝子修飾，細胞内・組織内蓄積，免疫逃避，肝代謝・腎排泄回避などの分子機構が必要；ワクチンはそんなことが起きないように設計している
- **mRNAがヒト細胞核内で逆転写されることはあり得ない**

既存ワクチンによる接種数ヶ月後以降に出現する直接的な有害事象はない

- 接種後4週以内に発症した副反応による障害の長期残存はある（VAPP等）
- DengvaxiaによるADE示唆のみが長期有害事象と言えるが，疫学的な関連のみで，個体内の因果関係は証明困難
- ADEの観点では，mRNAワクチン・アストラゼネカワクチンはむしろ重症**化**すら減らしている

長期的な安全性を心配する方への説明

理論的に

- ワクチンの副反応は理屈として接種後4-6週以内しか起きません
- コロナワクチンの成分は体内で数日後には分解されてしまいます
- コロナワクチンの遺伝子成分がヒトの遺伝子を書き換えることはあり得ません

Risk-benefitとして

- 4-6週後以降の副反応はあり得ないという理屈と、「安全性の検証」を例えば3年待つ間にコロナに感染してしまう危険と、どちらを優先しますか

接種後不妊のおそれ？

「不妊」は**ワクチン忌避**の文脈で必ず登場する

- 若年世代に**ワクチン忌避**を誘発するのに最も好都合な要素
- 「接種済み者と未接種者を比べて妊娠率に差がなかった」を検証するのは交絡が多く時間を要する
- 「不妊にならない」ことを上市直後に証明するのは悪魔の証明→ワクチン忌避論への反論に手間がかかる
- 不妊との関連が示唆された/証明された既存ワクチンはただの1つもない

現状わかっているエビデンス

- 健康若年男性の**精子数・運動能**は**mRNAワクチン**接種前後で**減少しなかった** (DOI: 10.1001/jama.2021.9976)
- 体外受精治療中の女性の**抗ミュラー管ホルモン値** (卵巣予備能を反映) は**新型コロナウイルス感染** (※ワクチン接種ではない) の前後で**減少しなかった** (DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020)
- 女性の**mRNAワクチン**接種前後での**抗ミュラー管ホルモン値**の変化の研究が進行中 (clinicaltrial.gov - NCT04748172)

接種後不妊を心配する方への説明

男性不妊

- 健康な若い男性にコロナワクチンを接種しても精子は減らず元気であることが研究で確かめられました

女性不妊

- ワクチン成分は理屈として卵巣や卵子に悪影響はありません
- 新型コロナに感染しても女性の卵子は影響されないことが研究でわかっているので、コロナワクチンの成分でも同じように影響されないと予想できます

反ワクチンの文脈

- 新しいワクチンが登場するたびに、ワクチン反対派の人が根拠なく「不妊になる」と無駄に脅すんです；
惑わされないようにしましょう